Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Frauenklinik in Heidelberg
Vorstand: Prof. Dr. Runge.

STANFORD UNIVERSITY 15 MAR 1939 LIBRARY

Ein Fall von essentieller Thrombopenie und seine Behandlung

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

hohen medizinischen Fakultät der
Rupprecht-Karl-Universität zu Heidelberg

vorgelegt von

Hans Leutz

aus Großniedesheim, Pfalz

Buchdruckerei M. Steimer, Germersheim a. Rh.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität Heidelberg

Referent: Dozent Dr. Jacobi

Dekan: Prof. Dr. H. Runge

Ein Fall von essentieller Thrombopenie und seine Behandlung.

Der Greifswalder Kliniker Werlhof beschrieb im Jahre 1745 einen Krankheitsfall, dessen hervorstechendsten Symptome in profusen Haut- und Schleimhautblutungen nach innen und außen bestanden. Seit dieser Zeit sind in der Literatur noch zahlreiche ähnlich verlaufende Erkrankungen bekannt geworden. Zu Ehren von Werlhof, der als erster einen solchen Fall beobachtete, wurde die Erkrankung als morbus maculosus Werlhofi oder auch als recidivierende Purpura bezeichnet, da sie in mehr oder minder großen Abständen immer wieder recidivierend verläuft. Lange Zeit bildeten diese Benennungen einen Sammelbegriff für alle vorkommenden hämorrhagischen Diathesen, wobei aber über die Genese der Erkrankung nichts bekannt wurde.

Erst im Jahre 1887 machte der Belgier Denys an einem solchen Falle von chronisch recidivierender Purpura die grundlegende Beobachtung, daß die Zahl der Blutplättchen stark herabgesetzt war. Diese Beobachtung wurde zu etwa der gleichen Zeit noch von Coe, Duke, Steiger, Fonio und Gaisböck unabhängig voneinander bestätigt.

Hayem bezeichnete nun im Jahre 1900 diesen Thrombocytenmangel als Hauptcharakteristikum einer Erkrankung, die er zum erstenmal eingehend beschrieb und sie gegen andere äußerlich ähnlich erscheinende Krankheitsbilder abgrenzte. Als ein weiteres Symptom der Erkrankung fügte er noch die Beobachtung hinzu, daß sich nach erfolgter Blutgerinnung der Blutkuchen nicht wie normal retrahierte, es also nicht zu der normalen Auspressung von Serum kam. Die Schüler Hayems, Bensaude und Rivet, setzten dessen Untersuchungen fort und veröffentlichten 1905 eine Arbeit, in der sie an Hand zahlreicher eingehend beschriebener Fälle, die Kenntnis über das Krankheitsbild weiter ausbauten. Daneben stellten sie Theorien über die Genese

der Erkrankung auf, ohne dabei jedoch zu einem befriedigenden positiven Ergebnis zu kommen. 1906 betonte Coe den innigen Zusammenhang zwischen Plättchenmangel und Blutungsneigung. Der Amerikaner Duke beschrieb dann im Jahre 1911 einige Fälle von morbus Werlhof und fügte ein weiteres wichtiges Symptom, die verlängerte Blutungszeit bei normaler Gerinnungszeit in vitro hinzu.

Da die Erkrankung in all diesen Ländern um 1900 schon bekannt war, ist es eigentlich sonderbar, daß eine Kenntnis darüber in Deutschland bis zum Jahre 1915 so gut wie nicht vorhanden war. Der Breslauer Kliniker Frank war hier der erste, der 1915 vier Fälle der Erkrankung beschrieb und anschließend daran eine geistreiche Theorie darüber aufstellte, die auch heute noch ihre Gültigkeit hat.

Frank stellte fest, daß es sich bei der Werlhof'schen Purpura um eine nicht geschlechtsgebundene Krankheit handelt, von welcher Männer und Frauen in etwa gleicher Zahl befallen werden. Unter den Eltern und Verwandten der Erkrankten sind ähnliche Blutungserscheinungen nicht bekannt und niemals beobachtet worden. Das erstmalige Auftreten der Erkrankung fällt meist in das präpuberale Alter, doch wurden auch Fälle beobachtet, bei denen es erst im Erwachsenenalter, bei manchen sogar im höheren Alter zum erstenmal zu einer Blutungsneigung kam. Von dieser ersten Blutung an besteht die Krankheit entweder dauernd fort als chronische Erkrankung oder sie verläuft in Intervallen mit eingeschalteten beschwerdefreien Perioden. Solche latente Krankheitsperioden dauern meist 1—2 Jahre, doch sind auch solche von 17 Jahren beobachtet worden (Frank).

Klinisch steht im Vordergrund der essentiellen Thrombopenie die hämorrhagische Diathese, die sich in multiplen, profusen Blutungen in und unter die Haut äußert. Meist kommt es zu oft abundanten unstillbaren Schleimhautblutungen jeder Art (Magendarmkanal, Nase, Blase, Uterus, Zahnfleisch). Oft erfolgen die Blutungen aber auch als parenchymatöse Blutungen ins Unterhautfettgewebe, in die Muskulatur, das Periost usw.; dagegen sind Blutungen in

die Gelenke, welche das Hauptcharakteristikum der Hämophilie bilden, äußerste Seltenheiten. Über die Ätiologie der Thrombopenie ist bis heute noch nichts Genaues bekannt.

Charakteristisch sind für die Thrombopenie:

1. Die starke Verminderung der Thrombocytenzahl, die vom Normalwert von etwa 300 000 im cbmm auf 40 000 oder gar bis zum völligen Fehlen herabsinken kann. Diesen Plättchenmangel sieht nun Frank als das primäre, idiopathische, essentielle des ganzen Krankheitsbildes an, weshalb er auch der Erkrankung die Bezeichnung „essentielle Thrombopenie" gab. Dieser Ansicht treten einzelne Autoren scharf gegenüber, so sehen z. B. Stephan und Klinger in der Verminderung der Thrombocytenzahl nicht das Ursächliche, sondern ein Symptom der Erkrankung.

2. Die verlängerte Blutungszeit. Normal beträgt sie bei einem gesunden Menschen etwa 3—4 Minuten: in den Fällen der Frank'schen Erkrankung ist sie aber auf das vielfache verlängert. Dabei ist die Gerinnbarkeit in vitro normal oder zum mindesten nahezu normal. Diese Tatsache spielt bei der Wundverschließung eine entscheidende Rolle. Der durch die Blutgerinnung gebildete Thrombus zieht sich normalerweise zusammen und nähert die Wundränder einander; bei der Thrombopenie besteht aber eine verminderte Retraktionsfähigkeit des Blutkuchens, die auf einem Mangel an Hormon „Retraktin" (Kaznelson) beruht, nachdem dieses von den minimal vorhandenen Blutplättchen nicht in dem erforderlichen Ausmaß gebildet werden kann. Bleibt nun die Wundzusammenziehung aus, so dauert es naturgemäß etwas länger, bis das gebildete Fibrin die Wunde zu verschließen vermag. Außerdem spielt bei der verlängerten Blutung noch der Plättchenmangel dadurch eine Rolle, daß dem Thrombus hierdurch die nötige Festigkeit fehlt, weshalb es sogar auch bei ganz kleinen Blutungen sehr lange nachblutet. Bezeichnend für diese Tatsache ist es, daß die Blutung sofort zum Stehen kommt, wenn man die Wunde durch einen auch noch so kleinen Druck verschließt (Wattefasern).

3. Ein drittes charakteristisches Symptom der Thrombopenie besteht darin, daß sich bei einer Thrombocytenverminderung auf 40 000 und darunter durch Stauung einer oberen Extremität unterhalb der gestauten Stelle ein stark positives Endothelsymptom (Rumpel-Leede) erzeugen läßt. Fehlen die Thrombocyten vollständig oder ist ihre Zahl auf 20 000 und darunter reduziert, so kommt es zu ausgedehnten Suffusionen. Bei einer Zahl zwischen 20 000 und 40 000 kommt es dagegen zum Auftreten eines Exanthems aus kleinsten petechialen Blutungen. Frank begründet diese Tatsache damit, daß die in zu geringer Anzahl vorhandenen Plättchen nicht mehr wie normal einen Verschluß der physiologischen Gefäßwandlücken herzustellen vermögen, wodurch bei erhöhtem Druck rote Blutkörperchen durch die Gefäßwand hindurchgedrückt werden. Klinger ist mit dieser Ansicht Franks, wonach die Thrombocyten nur als Lückenstopfer dienen sollten, nicht einverstanden, vielmehr glaubt er, daß das Phänomen der Hautblutungen auf einer Schädigung der Gefäßwand beruht. Hamilton und Waugh glauben dagegen, daß die Hautblutungen aus einer fehlerhaften Entwicklung der Gefäße entstehen und daß eine Hautblutung auch bei einer bestehenden Thrombopenie nur dann auftreten könne, wenn diese Vorbedingung von seiten der Gefäße gegeben sei.

Frank grenzte die essentielle Thrombopenie gegen ähnliche Krankheitsbilder, die auch als hämorrhagische Diathese aufzufassen sind, wie folgt ab:

1. Gegen Thrombopenien, die im Anschluß an toxische Infektionskrankheiten oder an Vergiftungen aufgetreten sind, z. B. Sepsis, Benzolvergiftung, Skorbut, Leukämie, Leber- und Nierenerkrankungen, Anämien u. a. dadurch, daß bei allen hier angeführten Erkrankungen eine Ätiologie der Blutungsneigung vorhanden ist, welche dagegen bei der essentiellen, endogenen Thrombopenie vollkommen fehlt. Die ess. Thrombopenie ist im Gegensatz zu diesen oft maligne verlaufenden symptomatischen Thrombopenien insofern als benigne zu bezeichnen, als keine Neigung zu Progredienz besteht, obwohl natürlich jederzeit durch eine starke Blutung der Tod eintreten kann.

2. Gegen Hämophilie läßt sich die essentielle Thrombopenie abgrenzen durch den charakteristischen Blutbefund, weiterhin durch das Fehlen der beiden Hauptkennzeichen der Hämophilie, der Erblichkeit und der Gelenkblutungen. Bei Frauen kann eine Hämophilie von vornherein ausgeschlossen werden, da es eine solche beim weiblichen Geschlecht vom erbbiologischen Standpunkt aus nicht geben kann, wie es Bauer und Wehefritz beweisen konnten. Sie nehmen an, daß die früher als Hämophilie angesehenen Blutungsneigungen bei Frauen sich auf einen Mangel an Blutplättchen zurückführen lassen.

Über die Genese der Thrombopenie, über die Ursache und Bedeutung des Plättchenmangels, ist man heute noch geteilter Meinung. Vorherrschend sind wohl die beiden Theorien von Frank und Kaznelson.

Frank nimmt an, daß es sich bei der Thrombopenie um eine konstitutionelle Störung im Knochenmark handelt, ähnlich wie die Funktionshemmungen bei den aplastischen Anämien. Er glaubt, daß diese Störung entweder in einer mangelhaften Abschnürung von Blutplättchen aus dem Plasma ihrer Mutterzellen, der Megacaryocyten, besteht, oder daß überhaupt die Megacaryocyten im Knochenmark in ungenügender Anzahl angelegt werden. Er nimmt nun an, daß die Ursache dieser mangelhaften Plättchenbildung in der Milz, bzw. in dem reticulo-endothelialen Teil derselben zu suchen sei und stellt die Hypothese auf, daß durch ein in der Milz sezerniertes Hormon eine hemmende Wirkung auf die Funktion des Knochenmarks ausgeübt wird, die hauptsächlich die farblosen Elemente desselben, aber auch die Blutplättchenentwicklung betrifft. Diese Wirkung, die auch normalerweise bei jedem Menschen vorhanden sein soll, ist bei manchen krankhaft gesteigert, wodurch es zu der erwähnten Reduktion der Thrombocytenzahl, also der Thrombopenie kommt. Sinkt die Thrombocytenzahl bis zu 40 000, so kommt es zu einer Thrombopenie, die symptomlos verlaufen kann; bei einem weiteren Sinken unter 20 000 treten dagegen spontan schwerste Schleimhautblutungen auf.

Dieser Ansicht Franks, daß eine Schädigung oder Funktionshemmung der Knochenmarksriesenzellen vorliege, schließen sich auch Seeliger und Leschke an. Glanzmanns Anschauung weicht dagegen etwas von der obengenannten ab, da er eine Thrombasthenie, d. h. eine herabgesetzte Resistenz der Thrombocyten und dadurch einen vermehrten Zerfall derselben annimmt. Diese Annahme wird aber von Frank bestritten.

Die zweite Theorie über die Ursache der Thrombopenie von Kaznelson wird als die splenogene Theorie bezeichnet. Kaznelson nimmt nämlich an, daß die Thrombopenie auf eine vermehrte Zerstörung der Thrombocyten in der Milz zurückzuführen sei. Diese soll auch wie die Erythrolyse normalerweise in der Milz vorhanden sein; ist sie aber pathologisch gesteigert, so kommt es zur ess. Thrombopenie oder, wie Kaznelson sagt, zur „splenogenen thrombolytischen Purpura". Auf Grund dieser Theorie hat nun Kaznelson 1919 die Splenektomie als die Entfernung des auf die Thrombocyten einwirkenden Organes als Therapie der Wahl vorgeschlagen. Nach neueren Veröffentlichungen ist aber der therap. Erfolg dieser Operation sehr fraglich, abgesehen davon, daß es sich meist um einen sehr schweren Eingriff handelt. Herrmann, Klemperer, Zondek, Kretzschmar, Gremme, Goecke stehen der Milzextirpation ablehnend gegenüber. Außerdem glaubt C. Sternberg, daß ein Erfolg des operativen Eingriffes noch nicht für die Richtigkeit von Kaznelsons Ansicht spreche, sondern daß ein solcher sich vielleicht im Sinne Franks durch den Wegfall der hemmenden Wirkung der Milz auf das Knochenmark erklären lasse. Trotzdem glauben auch Morawitz, Sternberg u. a., daß neben der verminderten Thrombocytenbildung auch ein erhöhter Zerfall von solchen statthat. Im Vordergrund steht jedoch die reduzierte Plättchenbildung.

Zur Therapie der essentiellen Thrombopenie sind sehr zahlreiche Methoden angegeben worden, von denen aber keine mit absoluter Sicherheit eine Heilung hervorruft.

Vor der Zeit Franks, als das Wesen dieser besonderen Blutungsneigung noch nicht bekannt war, wurde sie wie Hämophilie behandelt. Man verwendete zuerst Chlorcalcium, da die Annahme bestand, daß die Blutungen aus einem Mangel an Kochsalz heraus entstünden. Der Erfolg war schlecht. Auch Styptika wie Ergotin und Adrenalin, ebenso Applikation von Thymusextrakt oder Sauerstoffinhalation hatten keinen merkbaren Erfolg. Günstige Wirkungen sollen dagegen nach Tierseruminjektionen beobachtet worden sein. Bei Uterusblutungen wurde eine Tamponade gemacht, eine Abrasio aber wegen Gefahr einer noch stärker einsetzenden Blutung nicht empfohlen. Bei ganz schweren Fällen soll nach Halban eine Totalextirpation des Uterus vorgenommen werden.

Als moderne Mittel zur Behandlung der Thrombopenie stehen zur Verfügung: Bluttransfusion, Milzbestrahlung, Milzextirpation. Letztere galt, von Kaznelson angegeben, wie schon erwähnt, lange als Methode der Wahl. Es wird auch über viele postoperative Erfolge berichtet (Kaznelson, Ehrenberg, Ohnesorge, Gruß, Haselhorst, Halban). Von anderer Seite wird die Indikation und der Erfolg der Operation bei gewissen chronischen Fällen von Thrombopenie wohl anerkannt, akute Fälle dagegen sollen nicht durch Milzextirpation angegangen werden, da hierbei meist schlechte Resultate erzielt werden (Schäfer, Schaack, Engel, Haselhorst, Zondek, Kretzschmar). Engel berichtet über vier Fälle von akuter ess. Thrombopenie, bei denen als Therapie eine Splenektomie vorgenommen wurde. Drei Patienten kamen nach der Operation ad exitum. Über einen Todesfall nach Milzextirpation, welche trotz hochgradiger sekundärer Anämie vorgenommen wurde, berichtet Herrmann. Vollkommen ablehnend stehen der Milzextirpation gegenüber Gremme und Goecke. Sie sehen in der Bluttransfusion, bzw. Milzreizbestrahlung ein weit wirksameres Mittel.

Letztere wurde von Stephan im Jahre 1920 eingeführt; er beschreibt in seiner Arbeit an zwei sehr

schweren Fällen die gute Wirkung dieser Therapie. Über die Wirkungen der Bestrahlungen herrscht noch keine Klarheit; einzelne Autoren wollen eine Erhöhung der Thrombocytenzahl festgestellt haben, andere wieder fanden keinen Einfluß auf diese. Stephan beobachtete aber, daß kurz nach der Bestrahlung die Blutgerinnung sehr beschleunigt war. Die Therapie der Milzreizbestrahlungen wird noch von mehreren Autoren empfohlen (Stephan, Klemperer, Kretzschmar, Schäfer, Gremme, Goecke).

Als bestes therapeutisches Mittel darf wohl die Bluttransfusion bezeichnet werden, da durch ihre Anwendung nie ein Schaden gesetzt werden kann, meistens dagegen aber eine weitgehende Besserung erreicht wird. Über gute Erfolge berichten Lehfeldt, Goecke, Gremme, Litvak, Gruß, Hülsmeyer.

Was nun im besonderen die durch Thrombopenie bedingten Genitalblutungen bei Frauen betrifft, so sind in den letzten 20 Jahren recht zahlreiche Fälle bekannt geworden und auch in der Literatur beschrieben worden. In diesen Fällen stachen unter den Symptomen der Thrombopenie vor allem die langdauernden, heftigen Uterusblutungen heraus, welche oft durch keine therapeutischen Maßnahmen zu stillen waren. Früher wurden solche Metrorrhagien, wenn sie bei jungen Mädchen auftraten, als „juvenile Metrorrhagien auf Grund endokriner Störungen" diagnostiziert. Mit Recht stellt daher Halban die Forderung auf, in Fällen mit unklarer Diagnose bei Genitalblutungen eine exakte Untersuchung des Blutstatus vorzunehmen, um das evtl. Vorliegen einer Thrombopenie auszuschließen.

Über die Genese der Uterusblutungen stehen sich zwei verschiedene Anschauungen gegenüber:

Von der einen Seite (Hayem, Ehrenberg, Morawitz, Aschner, Dennissowa) wurde das häufig beobachtete stärkere Auftreten von Erscheinungen der Thrombopenie, in Form mehr oder minder starker Metrorrhagien, mit der Ovarialfunktion in Verbindung gebracht. Diese Annahme der ovariellen Beeinflussung der Blutungsneigung

geht schon auf Hayem zurück. Morawitz berichtet über drei Fälle von hämorrhagischer Diathese, bei denen starke Uterusblutungen in der prämenstruellen Phase auftraten. Nach der Menstruation verschwand die Thrombopenie wieder. Auf Grund dieser Beobachtungen wurde diese hämorrhagische Diathese als hormonal ausgelöst gedeutet. Die Anhänger dieser hormonalen Theorie glauben, daß durch Beeinflussung von Gefäßwand und blutbildenden Organen (Megacaryocyten) eine bereits bestehende Blutungsdisposition manifest würde. Morawitz glaubt seine Annahme der endokrinen Beeinflussung der Thrombopenie dadurch beweisen zu können, daß er einen von Demmer beschriebenen Fall citiert: es handelt sich um einen 60jährigen Mann, bei welchem in regelmäßigem vierwöchentlichem Abstand Blutflecken auftraten, die auf einem Blutplättchenmangel beruhten. Morawitz nimmt nun wie Demmer an, daß dieser Typ der Blutungen beim Manne mit hormonalen Störungen zusammenhängt und auf innersekretorische Störungen hinweist.

Dieser Ansicht der ovariellen Beeinflussung der ess. Thrombopenie steht diejenige von Gremme gegenüber, welcher sich auch Goecke anschließt: Beide glauben, daß eine ovarielle Bedingtheit der thrombopenischen Uterusblutungen nicht wahrscheinlich sei, daß es sich vielmehr um Blutungen per diapedesim, bzw. rhexim handele entsprechend anderen Schleimhautblutungen, wobei die Menstruation höchstens durch eine erhöhte Endotheldurchlässigkeit mitwirke. Gremme beschreibt einen Fall, bei dem vor allem profuse Blutungen aus der Tubenschleimhaut das Bild beherrschten und zu einer beiderseitigen Hämatosalpinx führten. Die Blutung erfolgte hier bei vollkommen ruhender Ovarialfunktion und dementsprechend funktionsloser Uterusschleimhaut. Es besteht also in diesem Falle nicht der geringste Anlaß, eine ovarielle Beeinflussung, insbesondere nicht eine solche vom corpus luteum annehmen zu müssen. Ob aber vielleicht eine Störung in der Zusammenarbeit der endokrinen Drüsen vorliegt (s. Fall Demmer), weiß Gremme nicht zu sagen.

Seit 1916 sind in der deutschen Literatur folgende Fälle von weiblichen Genitalblutungen, die auf einer Thrombopenie beruhten, bekannt geworden:

Ohnesorge. Lehfeldt. Broich, Hammerschlag und Holler beschreiben Fälle von Thrombopenie bei Schwangeren. Es kam vor und während der Geburt zu schwersten Blutungen in die Haut und in verschiedene Schleimhäute (Uterus, Nase). Post partum gingen die Erscheinungen bald wieder zurück. Mit Ausnahme des Falles von Holler, bei welchem schon vorher das Vorliegen einer Thrombopenie bekannt war, steht aber nicht fest, ob es sich in diesen Fällen um eine essentielle Thrombopenie gehandelt hat oder um eine transitorische Thrombopenie als Folge einer toxischen Schwangerschaftsschädigung. Im Gegensatz zu diesen Fällen, bei denen eine Thrombopenie durch eine Schwangerschaft verschlimmert wurde, berichtet Dennissowa über eine selbst beobachtete Patientin, welche 6mal schwanger war und bei der bei eintretender Schwangerschaft die Blutungsneigung verschwand und erst post partum wieder manifest wurde.

Haselhorst berichtet über einen Fall mit sehr schweren Uterusblutungen, welcher durch Milzextirpation geheilt wurde. Ebenso berichtet Halban über einen solchen Fall, bei dem nach Versagen aller therapeutischen Maßnahmen erst die Splenektomie zu dem erwünschten Dauererfolg führte.

Dagegen beschreibt Zondek eine Patientin, bei welcher die Milzextirpation nicht zum Verschwinden der Blutungsneigung führte, sondern bei dem es nach einer beschwerdefreien Periode von 4½ Jahren zu einem schweren Recidiv kam. Durch Bluttransfusionen besserte sich der bedrohliche Zustand im Laufe von 4 Wochen zusehends. Über den gleichen Fall berichtet auch Kretzschmar.

Auch W. Schäfer und Goecke können über weitgehende Besserungen der hämorrhagischen Diathese bei Behandlung mit Bluttransfusionen berichten. Bei der von

Goecke beschriebenen Patientin war eine vorherige Rö-Applikation erfolglos gewesen.

Gremme führt einen Fall an, welcher unter starken Metrorrhagien litt. Es wurde eine Thrombopenie festgestellt. Als nach einiger Zeit starke Schmerzen im Unterleib auftraten, mußte wegen Verdacht auf eine Tubargravidität eine Laparatomie vorgenommen werden, bei welcher eine beiderseitige Hämatosalpinx gefunden wurde. Die ess. Thrombopenie äußerte sich also in diesem Falle in Tubenblutungen und nicht in Uterusblutungen.

Einen ähnlichen Fall veröffentlicht Junghans. Bei seiner Patientin erfolgten die thrombopenischen Blutungen ins rechte Ovar; nach der Operation trat eine Besserung auf. Einige Zeit später erfolgte Exitus infolge einer Blutung in den rechten Schläfenlappen.

Über einen weiteren Erfolg der Bluttransfusion als Therapie der Thrombopenie berichtet Hülsmeyer. Bei einem 16jährigen Mädchen traten so schwere Uterusblutungen auf, daß der Zustand lebensbedrohlich wurde. Durch mehrere Bluttransfusionen wurde das Mädchen gerettet, außerdem trat eine bemerkenswerte Besserung der Erscheinungen auf. Nach vier Jahren erfolgte spontane Besserung der noch immer bestehenden Neigung zu Haut- und Schleimhautblutungen. Die Menses wurden normal stark.

Erfolge bei Behandlung mit intrauteriner Ra-Applikation hat Saidl an drei Fällen zu verzeichnen, ebenso berichtet Junghans über einen solchen.

In neuester Zeit empfiehlt Redenz an Hand eines Falles bei Metrorrhagien, welche durch Thrombopenie oder andere allgemeine Bluterkrankungen bedingt sind, die Anwendung der Atmokausis, d. h. der Dämpfung des Uterus mit überhitztem Wasserdampf. Diese Methode soll noch wirksam sein, wenn alle anderen Maßnahmen, wie Bluttransfusion, Rö-Bestrahlung, Splenektomie, Milzreizbestrahlung, Knochenmarksbestrahlung, Eisen - Arsen - Behandlung usw. versagt haben.

Ich möchte nun einen weiteren Fall anschließen, welcher in der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg zur Beobachtung kam:

Die Patientin litt seit längerer Zeit an schwersten Metrorrhagien, die bald eine außerordentlich starke Anämie hervorriefen. Nach Ausschließen aller differentialdiagnostischer Möglichkeiten kam man auch hier zur Annahme einer essentiellen Thrombopenie Frank, welche auch durch weitgehende Untersuchungen gesichert wurde. Nachfolgend wird ein genauer Bericht über Verlauf und therapeutische Maßnahmen bei diesem Fall gegeben.

Die 30jährige E. Sch. wurde am 28. März 1936 in äußerst ausgeblutetem Zustand in die Klinik eingeliefert. Die Ursache dieser Anämie waren Regelblutungen von etwa 14—16-tägiger Dauer, über deren Ursache sie nichts angeben konnte.

In der Familienanamnese konnte nichts gefunden werden, was auf eine evtl. bestehende Bluterkrankung hingewiesen hätte. Sie glaubt aber, daß ihr Vater bei kleinen Verletzungen auch stärker als normal blute, kann es aber nicht mit Sicherheit behaupten. Beide Eltern leben und sind gesund. Ebenso sind auch der Ehemann und zwei Kinder (Zwillinge) gesund. Die Patientin weiß nichts über abnorme Blutungen weiterer Verwandter anzugeben. Nach ihrer Angabe sind Tuberkulose und Erbkrankheiten in ihrer Familie und bei Verwandten nicht vorhanden.

Eigene Anamnese: Als Kind ist Patientin niemals ernstlich krank gewesen; sie weiß aber, daß sie sich sehr oft müde und schwach gefühlt hat und beim Spielen immer leichter ermüdete als andere gleichaltrige Kinder. Mit 15 Jahren machte sie eine Blutvergiftung durch, welche von einer Blase an der Oberlippe ausging. Die Lippe schwoll zunächst stark an und wurde äußerst schmerzhaft. Im weiteren Verlauf kam es zu Absceßbildung, welche sich über den ganzen Körper ausbreitete und besonders zahlreich im Gesicht auftrat. Häufig mußten die Abscesse eröffnet werden. Als Reste sind Narben der Incisionen an der Oberlippe, unter dem rechten

Auge, am Hals und ebenso am ganzen Körper zurückgeblieben.

Im Anschluß an Einspritzungen während der Blutvergiftung, trat an der Injektionsstelle am rechten Oberschenkel ein Abceß auf, der drei Jahre lang im Frühjahr spontan aufbrach, wobei es zu massiger Entleerung von blutigem Eiter kam. Nach dieser Zeit kam es zur Abheilung.

1934 wurde eine Eierstocksgeschwulst operiert, angeblich nach vorheriger Diathermie(?)behandlung.

Mit 14½ Jahren trat die erste Regelblutung auf. Sie dauerte 5—6 Tage und wiederholte sich regelmäßig in vierwöchentlichem Cyclus. Die Menses waren nie schmerzhaft. Bis zur Geburt der Zwillinge — 1932 — sind während der Regel niemals Blutgerinnsel abgegangen. Die nach diesem Wochenbett einsetzenden Blutungen waren äußerst stark und dauerten etwa 10 Tage. Von Monat zu Monat nahm die Blutungsdauer zu bis zu einer Zeit von 15—16 Tagen. Bis anfangs 1936 war die Regel dabei immer regelmäßig. Von jetzt an setzte die Blutung nur teils 10, 8 oder auch nur 3 Tage aus, um mit gleicher Intensität von neuem zu beginnen. Die letzte Regel war am 15. März und dauerte 8 Tage.

1931 erfolgte die Geburt eines Knaben spontan nach einer Episiotomie; das Kind starb aber 1 Stunde nach der Geburt.

1932 kam es nach einer normal und ohne Störungen verlaufenen Schwangerschaft zu einer Zwillingsgeburt. Die beiden Knaben wurden schon im 8. Schwangerschaftsmonat geboren. Die Geburt des ersten Kindes verlief spontan, während das zweite vom Arzt extrahiert werden mußte. Beide Neugeborene waren sehr klein. Bei der Geburt erfolgte eine starke Blutung, die aber nach einer Einspritzung sofort wieder zum Stehen kam.

Jetzige Erkrankung: Seit der Geburt der Zwillinge hat die Patientin sehr starke Regelblutungen, die zwar lange Zeit noch regelmäßig auftraten, aber dabei von sehr langer

Dauer waren. Zu Beginn 1932 dauerte die Blutung etwa 10 Tage, 1936 etwa 15—16 Tage im Durchschnitt. Wegen der starken Blutung und daraufhin einsetzender zunehmender Schwäche, welche sich besonders morgens nach dem Aufstehen in Ohnmachts- und Schwindelanfällen äußerte, suchte die Patientin im Jahre 1934 zum erstenmal den Arzt auf, welcher eine Eierstockgeschwulst feststellte. Dabei hatte die Patientin keine Schmerzen noch sonstige Beschwerden. Zunächst wurde eine Diathermie(?)behandlung durchgeführt. Nach 14tägiger Besserung trat aber die Blutung stärker als je zuvor auf, sodaß nach einigen Wochen der Tumor operativ entfernt wurde. Die beiden nächstfolgenden Perioden waren daraufhin etwas gebessert und schwächer, danach trat aber die Blutung wieder stärker auf und wurde so bedrohlich wie nie zuvor. Jede Viertelstunde war eine neue Binde nötig. Patientin hatte sich die Binden dick umwickelt, um ihre Saugkraft zu erhöhen, aber auch dies hatte keinen Erfolg und die Binden waren nach etwa 1/2 Stunde vollkommen durchblutet. Auch ließen sich die Binden gegen früher viel besser und leichter waschen.

Im Januar 1936 entwickelte sich auf dem Rücken der Patientin ein Absceß. Zuerst schien es, als käme es zu einer Rippenfellentzündung, da sich auch bald starke Schmerzen beim Atmen einstellten. Der Absceß wurde vom Arzt eröffnet und soll nach Angabe der Patientin zwischen Leber und Zwerchfell gesessen haben. Es entleerte sich massenhaft Eiter und Blut. Ein eingelegtes Röhrchen wurde nach zwei Tagen wieder entfernt. Der Absceß fistelt weiter. Eine evtl. bestehende Tuberkulose konnte beim Röntgen in Bruchsal nicht festgestellt werden. Nach der Absceßeröffnung kam es hinsichtlich der Blutungen zu einer kurzdauernden Besserung und auch zu einer Erholung der Patientin. Nach vier Wochen kam es aber wieder zu einem Rückschlag insofern, als eine 14 Tage dauernde Blutung auftrat. Die Patientin glaubte, daß dies die bisher stärkste Blutung gewesen sei; sie kommt nun vor allem wegen der großen körperlichen Schwäche in die Klinik.

Bei eingehender Befragung konnte noch erfahren werden, daß die Patientin von jeher stärker als normal geblutet hat. Sie gibt an, immer Angst vor dem Zahnziehen gehabt zu haben, da es dabei zu übermäßig starken und schwer zu stillenden Blutungen gekommen sei. Dies war schon vor dem Auftreten der Blutvergiftung der Fall. Als Kind hatte Patientin sehr oft große blaue Flecke auf der Haut, ohne daß sie sich erinnern konnte, ernstlich angestoßen zu sein. Nach dem Einsetzen der Regel ist das Auftreten dieser Flecke seltener geworden.

Status präsens: Es handelt sich bei Frau Sch. um eine mittelgroße Frau in gutem Ernährungszustand, aber außerordentlich schlechtem Körperzustand. Die Schleimhäute sind schlecht durchblutet und besitzen beinahe die Färbung der äußeren Haut, welche ebenfalls abnorm blaß ist. Über den ganzen Körper sind Absceßnarben verstreut, am Rücken rechts unterhalb des Rippenbogens befindet sich eine eiternde Fistel. Es bestehen keine Varicen, keine Ödeme, kein Exanthem.

Kopf: Es besteht ausgesprochener Bartwuchs, der erst nach der Eierstockoperation 1934 auftrat. Abscessnarben an der Oberlippe und an beiden Kinnwinkeln. Die Conjunctiven sind abnorm weiß und haben keine Blutungen aufzuweisen. Ebenso bluten Mund und Nase nicht.

Hals: Keine Lymphdrüsen und Drüsennarben. Keine Struma. Halswirbelsäule gerade. Bei Perkussion auf dem Kopf ist keine Schmerzhaftigkeit festzustellen.

Thorax: Er hat männliche Behaarung. Die Brüste sind gut entwickelt. Beide Thoraxhälften atmen gleichmäßig. In der Gegend der sezernierenden Fistel sind leichte Rasselgeräusche vorhanden. Auf der linken Lunge besteht verschärftes Exspirium, aber keine Rasselgeräusche.

Das Herz ist nach rechts leicht verbreitert. Über allen Ostien ist ein systolisches Geräusch festzustellen. Die Patientin leidet beim Treppensteigen unter starker Atemnot.

Abdomen: Reizlose Quernarbe über der Symphyse; spärliche Behaarung bis zum Nabel. Mc. Burney druckempfindlich.

Milz, Leber und Nieren sind nicht tastbar.

Extremitäten: Auf den Oberschenkeln Absceßnarben, auf den Unterschenkeln seit der Blutvergiftung braune Flecke.

Blutbefund: Hb 20 %; Erythr. 1,7 Mill. Färbeind. 0,59; Leukocyt. 16 000.
R.R. 125/50.

Blutbild:
Segm. 76
Stab 3
Lympho 18
Mono 3

Urinbefund: Sed. wenig weiße Bl. und Epithelien. Eiweiß —; keine roten Blutkörp.

Gynäkol. Befund: Genitale o. B.

Wie aus der Anamnese hervorgeht, handelte es sich hier um einen Fall, bei welchem das Gesamtbild von profusen Genitalblutungen beherrscht wurde. Es war aber dabei die Frage, welche Ursache diesen Blutungen zugrunde lag. Es bestand die Möglichkeit des Vorliegens einer unerkannten Tuberkulose, als deren Folge es zu einer Schädigung des blutbildenden Apparates kam. Diese Annahme konnte aber durch eingehende Röntgen- und weitere Untersuchungen mit größter Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Außerdem konnten die Blutungen durch den bestehenden septischen Prozeß hervorgerufen worden sein, ebenfalls als Folge einer Schädigung des hämopoetischen Apparates, wie es auch der einliefernde Arzt angenommen hatte. Dies ist aber ebenso unwahrscheinlich, da ja, wie aus der Anamnese hervorgeht, schon in der Kindheit, also vor dem erstmaligen Auftreten der Abscesse, bei jeder geringfügigen Verletzung eine unverhältnismäßig starke Blutung bei der Patientin auftrat. Es konnte daher angenommen werden, daß es sich um einen primär im hämopoetischen Apparat sitzenden

Prozeß handelte, welcher hier vor allem die Blutplättchenbildung stark hemmte. Dieser Prozeß, welcher lange Zeit latent und unerkannt geblieben war, ist dann durch irgendwelche Umstände, vielleicht durch die Zwillingsschwangerschaft akut geworden.

Um diese Annahme bestätigen zu können, mußten nun gründliche Blutuntersuchungen vorgenommen werden. Dabei stellte sich heraus, daß bei einem vollkommen normalen Blutbild die Thrombocytenzahl sehr stark herabgesetzt war (bis zu 10 000 und darunter nach F o n i o). Die Blutungszeit war außerordentlich verlängert und betrug etwa 13 Minuten. Sie wurde nach D u k e bestimmt, wobei der aus einer Einstichwunde in der Fingerkuppe austretende Bluttropfen mit Hilfe eines Saugpapiers aufgefangen wird, ebenso die nachfolgenden Tropfen, bis kein Blut mehr erscheint. Die Gerinnbarkeit in vitro war dagegen völlig normal und betrug etwa 4 Minuten. Durch Stauung am Oberarm (R u m p e l - L e e d e) ließ sich ein ausgedehntes Exanthem aus Petechien und Ecchymosen erzeugen, das bis zu den Fingerspitzen herabreichte, am stärksten aber dicht unterhalb der Stauungsbinde und in der Ellenbeuge in Erscheinung trat. Der Blutkuchen retrahierte sich nicht im geringsten und preßte kein Serum aus.

Durch diese Untersuchungen wurde die Diagnose gefestigt: essentielle Thrombopenie nach dem Typus Frank. Es handelte sich nun darum, welche Art der Therapie eingeschlagen werden sollte. Eine operative, d. h. Milz-, bzw. Uterusextirpation war infolge der großen Schwäche der Patientin völlig ausgeschlossen. Außerdem sind bei ersterer, wie einzelne Autoren (Zondek, Kretzschmar) beschrieben, auch nach Entfernung der Milz erneut Recidive von Thrombopenie aufgetreten, sodaß diese Operation also nicht als Methode der Wahl gelten kann. Zu der Uterusextirpation hätte man sich ebenfalls, selbst bei gutem Allgemeinbefinden, auch nicht entschließen können, da nach Ausschaltung dieses einen Blutungsherdes vielleicht ein anderer (Niere, Magen-Darm-Traktus) akut geworden wäre. Da der operative Weg

aus diesen Gründen nicht eingeschlagen werden konnte, wurde der von zahlreichen Autoren (Lehfeldt, Goecke, Gremme, Hülsmeyer u. a.) als vorteilhaft beschriebene konservative Weg gewählt, bei welchem sie Heilerfolge gesehen haben wollen.

Im vorliegenden Falle war es zunächst dringend nötig, das Allgemeinbefinden der Patientin zu heben, da infolge der dauernden Blutungen der Erythrocytenwert auf 1,7 Mill. und der Hämoglobinwert auf 20 % gesunken war. Es drohte daher das Zustandsbild der aplastischen Anämie, weshalb am 1. 4. 36 eine Bluttransfusion von 340 ccm eines Spenders von Blutgruppe 0 vorgenommen wurde. Patientin hatte Blutgruppe AB. Gleichzeitig wurden ab 30. 4. 36 tägliche Spritzen von 2,0 Campolon s.c. und 2,0 Redoxon i.v. injiziert, dazu täglich 2—3 Tabletten Redoxon per os gegeben, um eine erhöhte Blutbildung anzuregen.

Die Temperatur war bei der Einlieferung subfebril (37,3), erreichte am 4. Krankheitstag am 31. 3. ihr Maximum mit 38,7, um dann nach Spontanperforation eines Abscesses am rechten Oberschenkel am 3. 4. wieder zur Norm zurückzukehren. Der Absceß schien von oben zu kommen und war auf einen Senkungsabsceß verdächtig. Eine Abstrichuntersuchung des Absceßeiters ergab aber keine Tuberkulosestäbchen, wohl aber staphylokokkus albus anhämolytikus. Wahrscheinlicher ist es daher, daß die häufige Absceßbildung durch die Schwächung des Körpers infolge des Blutverlustes bedingt war. Einige Wochen später bei fortschreitender Besserung des Blutbildes und des Allgemeinbefindens trat die Absceßbildung dann ganz zurück.

Als Folge der Transfusion und der weiteren Behandlung konnte in den nächsten Tagen eine leichte Besserung festgestellt werden. Der Hb-Wert war von 20 auf 24 % gestiegen und erreichte bis zum 23. 4. einen Wert von 27 %. In gleichem Maße konnte auch ein Ansteigen der Erythrocytenzahl konstatiert werden. Unter diesen befanden sich aber noch reichlich Poikilo- und Megalocyten und sehr viele hypochrome

Blutzellen. Außerdem bestand beträchtliche Anisocytose. Die Zahl der weißen Blutkörperchen war nach Eröffnung des Abscesses und nach Temperaturabfall wieder zur Norm zurückgekehrt. In der Zahl der Thrombocyten dagegen war keine Änderung eingetreten, sie betrug immer noch 10—20 000. Ebenso war der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch immer noch positiv. In der Blutbeschaffenheit konnte auch durch makroskopische Betrachtung eine leichte Besserung festgestellt werden. Während das kurz nach der Einlieferung aus der Fingerkuppe zur Untersuchung entnommene Blut sehr dünnflüssig und in der Farbe himbeerwasserähnlich war, war es jetzt weit dicker und mehr dunkelrot gefärbt. Dabei dauerte es sehr lange, bis der erste Tropfen aus der Einstichstelle austrat. Dann blutete es aber sehr stark weiter und hörte erst auf, nachdem ein Tupfer fest aufgepreßt worden war.

Am 8. 4., 4 Tage bevor normalerweise das Einsetzen der Regel erwartet werden konnte, erfolgte morgens zweimal spontanes Nasenbluten, das von in die Stirn ausstrahlenden Schmerzen begleitet war. Die Blutungen hörten aber nach einiger Zeit von selbst ohne jeden Eingriff auf. Um diese Zeit erschienen auch blaue Flecke an Armen und Beinen, die spontan und ohne jeden Grund auftraten. Auch ließen sie sich durch leichtesten Fingerdruck in beliebiger Zahl erzeugen.

Am 12. 4. wurde die Regel erwartet. Sie trat aber nicht ein, dafür kam es aber zu unangenehmen Menstruationsbeschwerden, wie ziehende Schmerzen im Kreuz, Kopfschmerzen usw. Außerdem trat am 11. und 12. allmorgendlich beim Waschen und Frühstücken sehr starkes Nasenbluten auf, das aber immer wieder von selbst aufhörte. Trotz der Beschwerden trat die Regelblutung nicht ein, worauf auch nach einiger Zeit die Schmerzen nachließen.

Ab 3. 4. wurde das Verhalten der Blutplättchen alle 2—3 Tage regelmäßig kontrolliert, ebenso wurde das Blut einer genauen Untersuchung unterworfen.

Die Resultate der Blutuntersuchung bis 23. 4. waren:

Datum	Hb %	Ery	Färbe-index	Leuk.	Thr.	Bl. Z.	Ger. Z.	R. L.	Blutbild
29. 3.	20	1,7 M.	0,58	16000	10000	13Min	4'	+	Seg 76 St. 3 Lym 18 Mono 3
3. 4.	23	2,1	0,54	13200	22000	—	—	—	
7. 4.	24	2,7	0,44	9800	14700	—		—	—
9. 4.	22	2,8	0,39	7300	14300	—	—	—	Seg 71 Eo 1 Lym 21 Mono 7
14. 4.	25	2,7	0,46	8700	17000	—	—	—	
17. 4.	27	3,0	0,45	7300	27000	—	—	—	Seg 71 St. 4 Eo 1 Lym 18 Mono 6
22. 4.	28	2,8	0,50	6800	22000	17Min.	3 ½'	+	

Der Zustand der Patientin besserte sich nun zusehends, sodaß sie am 20. 4. zum erstenmal aufstehen durfte. Ihr Aussehen war weit besser als 14 Tage vorher. Die äußere Haut, ebenso die Schleimhäute waren den Verhältnissen entsprechend befriedigend durchblutet, auch fühlte sie sich selbst viel kräftiger. Von nun ab erhielt die Patientin auch nur noch jeden zweiten Tag Redoxon i.v. 2 ccm und einmal täglich 2 ccm Campolon.

Am 23. 4. sollte eine weitere Bluttransfusion vorgenommen werden, da die erste einen so guten Erfolg bewirkt hatte. Aus diesem Grunde wurde vorher am 22. 4. nochmals eine genaue Blutkontrolle gemacht, wobei eine Blutungszeit von 17 Minuten festgestellt wurde, während die Gerinnungszeit in vitro wieder normal war. Rumpel-Leede war stark positiv und trat sofort nach Anlegen der Stauungsbinde auf, auch waren durch bloßen Fingerdruck wieder blaue Flecken erzeugbar.

Am nächsten Tag wurde eine Bluttransfusion von

400 ccm vorgenommen. Bei Einstich betr. Blutuntersuchung 2½ Stunden später kam es sofort zu einer starken Blutung, welche aber mit Hilfe eines Tupfers wieder leicht zum Stehen gebracht werden konnte. Der Hb-Wert war von 28 auf 38 %, also ganz enorm angestiegen, ging aber in den folgenden Tagen langsam wieder zurück, ohne jedoch wieder die früheren tiefen Werte zu erreichen. Bei der Thrombocytenzählung konnte zum ersten, aber auch zum einzigsten male eine Thrombocytenzahl über 30 000 (36 000) festgestellt werden. Spätere Zählungen ergaben niemals wieder diesen hohen Wert, sondern immer solche um 20 000.

Am 25. 4. fiel der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch stärker als je zuvor aus. Es kam nach etwa 2 Minuten zu punktförmigen Blutungen und später sogar zu größeren subcutanen Blutextravasaten. Es ließen sich auch wieder durch bloßen Fingerdruck blaue Flecken an Oberschenkeln, Unterschenkeln und Armen erzeugen. Auch auf dem Gesäß hatten sich ausgedehnte subcutane Blutextravasate von etwa Fünfmarkstückgröße gebildet, welche recht unangenehme Schmerzen bereiteten. Die Ursache dieses stark positiven Ausfalles liegt vielleicht in der Veränderung des Verhältnisses von Thrombocytenzahl zur Blutmenge, die nach der Transfusion vorhanden war. Es kann sich aber auch um eine prämenstruelle Blutungsneigung gehandelt haben.

Am 27. 4. trat, vielleicht durch die Bluttransfusion provoziert, mit etwa 14 Tagen Verspätung die Regel ein. Sie begann wie immer sehr stark, sodaß die Patientin an einem Morgen drei Vorlagen benötigte. Zunächst blutete es nun drei Tage sehr stark, ließ dann aber merklich nach, sodaß es den Anschein erweckte, als ob die Blutung zum Sistieren käme. Am 5. Tage blutete es aber wieder so bedrohlich, daß am 2. 5. nach einem Gesamtblutverlust von 800 ccm eine vorsichtige Abrasio gemacht wurde und eine intrauterine Ra-Einlage 60 mg 25 Stunden lang = 1500 mgelh angeschlossen wurde, in der Hoffnung, daß die Blutung nun für einige Jahre ganz aufhören würde. Vorher angewandte Uterus kontrahierende Mittel waren völlig ohne Einfluß auf die Blutung geblieben. Die Abrasio konnte nach Dilatation des

Cervikalkanals bis Hegar 11 durchgeführt werden. Der Uterus war im ganzen sehr weich und enthielt wenig Schleimhaut, die sich bei mäßiger Blutung entfernen ließ. Bei dem Abrasionsmaterial handelte es sich nicht um Schleimhaut der Sekretionsphase, sondern es wurden einige Endothelbröckel ausgeschabt, die deutlich das Stadium der Proliferationsphase aufwiesen. Die Schleimhaut war dabei zum Teil sehr stark durchblutet. Nach diesem Eingriff blutete es die nächsten Tage noch leicht weiter, aber man rechnete damit, daß die Blutung von selbst zum Stillstand käme. Während dieser Zeit kam es auch häufig zu leichtem Nasenbluten. Der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch am Tage vor der dritten Bluttransfusion am 11. 5. war deutlich positiv nach $2^1/_2$ Minuten. Es kam zu kleinsten petechialen Blutungen, die sich aber nach 5minütiger Stauungsdauer nicht verstärkt hatten.

Blutbefund ab 23. 4. bis 12. 5. 36:

Datum	Hb %	Ery	Färbe-Index	Leuk.	Thr.	Bl. Z.	Ger. Z.	R. L.	Blutbild
22. 4.	28	2,8	0,50	6800	22000	17'	3,5'	++	—
23. 4.	38	3,1	0,54	8200	36400	—	—	—	—
24. 4.	37	3,4	0,55	—	18700	—	—	—	Segm. 49 Stab 2 Lym. 38 Mono 11
29. 4.	31	2,8	0,61	6900	—	—	—	—	—
30. 4.	32	3,1	0,52	—	18200	—	—	—	—
4. 5.	28	3,2	0,44	7600	XX	—	—	—	—
9. 5.	27	2,9	0,45	7200	29000	—	—	—	Segm. 78 Stab 2 Eo 2
11. 5.	30	3,0	0,50	—	27000	—	—	+	Lym. 16 Mono 2
12. 5.	—— Bluttransfusion von 600 ccm ——								
13. 5.	48	3,4	0,71	—	23000	12'	4'	+	Segm. 74 Stab 6 Eo 2 Lym. 14 Mono 4

Am 12. 5. wurde eine dritte Bluttransfusion von 600 ccm durchgeführt. Der Hb-Wert stieg hiernach schlagartig von 30 auf 48 % an. Ebenso war die Erythrocytenzahl vermehrt, während die Zahl der Thrombocyten keine bemerkenswerte Änderung zeigte. Die Blutungszeit war gegenüber dem 22. 4. auf 12 Minuten gesunken. Das Rumpel-Leede'sche Phänomen war aber immer noch positiv.

Nach dieser Transfusion wurde die Redoxontherapie abgesetzt und dafür die Eisen-Arsen-Therapie eingeführt. Patientin erhielt ab 14. 5. täglich dreimal 1 Eßlöffel Eisenarsen. Daraufhin war auch weiterhin eine Besserung im roten Blutbild festzustellen. Die leichte Blutung, welche nach der Abrasio noch andauerte, hatte bis 12. 5. fast völlig aufgehört. Noch 24 Stunden nach der Transfusion waren an dem zu diesem Zweck gestauten Arm punktförmige Blutungen in größerer Anzahl vorhanden. Beim Einstich zur Blutentnahme blutete es sofort recht stark, das Blut sah aber weit dicker aus als früher. Die Patientin fühlte sich dabei recht wohl, klagte aber gelegentlich über leichte Atembeschwerden. Die Schleimhäute waren immer noch mäßig durchblutet. Am 15. 5. konnte festgestellt werden, daß sich das obenerwähnte petechiale Exanthem am Unterarm und besonders in der Ellenbeuge sehr verstärkt hat. Bei den geringsten Anlässen kam es zu blauen Flecken, selbst durch bloßen Fingerdruck auf die Haut waren wieder solche zu erzeugen.

Die nach der Transfusion aufgetretene Uterusblutung verstärkte sich immer mehr und wurde allmählich wieder so bedrohlich wie früher. Uterus kontrahierende Mittel wie Ergometrin, Eisblase usw. versagten vollkommen. Man probierte daher eine Uterustamponade mit Sangostop, dessen hämostyptische Wirkung auch die Blutung schlagartig zum Stehen brachte. Als dann am 25. 5. wieder eine leichte Blutung einsetzte, wurde sofort wieder mit dieser Therapie eingesetzt. 20 ccm Sangostop rektal, 10 ccm oral, 10 ccm i.m. bewirkten auch ein sofortiges Aufhören dieser Blutung. Um die Wirkung zu verstärken, wurde dazu noch eine Eisblase aufgelegt. In den nächsten Tagen stieg die Temperatur

wieder auf 38° an, dazu stellten sich Schmerzen in der rechten Bauchseite unterhalb des Nabels ein, die aber bald wieder unter gleichzeitigem Temperaturabfall zurückgingen. Wegen Schmerzen in der Wirbelsäulengegend wurden am 6. 6. Röntgenaufnahmen von Hals-, Brust- und Lendenwirbelsäule gemacht, welche aber keinen Anhalt auf Wirbelkaries ergaben; das Herz war quergestellt und nach rechts leicht dilatiert. Auf der Lunge konnte kein pathologischer Befund erhoben werden, es ergab sich aber die interessante Tatsache, daß die Milz beträchtlich vergrößert war.

Am 8. 6. entstand am Unterarm ein Fünfmarkstück großer blauer Fleck. Außerdem trat wieder eine leichte Uterusblutung auf, die aber nach drei Tagen durch tägliche Sangostopinjektionen von 10 ccm leicht wieder gestillt wurde. Das Allgemeinbefinden machte in dieser Zeit trotz der häufigen Blutungen gute Fortschritte.

Am 16. 6. wurde nochmals der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch gemacht, welcher diesesmal nur noch schwach positiv ausfiel. Es traten nur noch ganz vereinzelt Blutpünktchen auf, die aber über den ganzen Arm ausgebreitet waren und am zahlreichsten in der Ellenbeuge und am Unterarm in Erscheinung traten. Die Blutungszeit betrug 9 Minuten bei einer Gerinnungszeit von 4½ Minuten. Auch hierin war also eine weitgehende Besserung zu verzeichnen.

Von nun an besserte sich das Krankheitsbild immer mehr, ohne daß es dabei wieder zu einem Rückfall kam. Am 25. 6. wurde die Patientin weitgehend gebessert entlassen. Die Haut war gut durchblutet und die Patientin selbst fühlte sich wohl, nur klagte sie gelegentlich über große Müdigkeit. Die Thrombocytenzahl war immer noch die gleiche, wie die bei der Einlieferung festgestellte.

Blutbefund bei der Entlassung:

Hb 45 %; Erythr. 3,6 Mill.: Färbeind. 0,63;
Leukocyten 6200; Thrombocyten 18 000;
Rumpel-Leede pos; Blut.Zeit 9'; Ger.Zeit 3½';
R.R. 120/45.

Blutbild: Segm. 70
Stab 6
Eos. 4
Lym. 18
Mono 2

Blutbefund ab 13. 5. 36 bis zur Entlassung:

Datum	Hb %	Ery	Färbe-Index	Leuk.	Thr.	Bl. Z.	Ger. Z.	R. L.	Blutbild
13. 5.	48	3,4	0,71	—	23000	12'	4'	+	Seg. 74 Stab 6 Eo 2
18. 5.	41	3,2	0,64	—	20000	—	—	—	Lym. 14 Mono 4
20. 5.	37	3,3	0,56	7100	—	—	—	—	
25. 5.	40	3,6	0,56	—	27000	—	—	—	—
28. 5.	41	3,7	0,55	6200	—	—	—	—	Seg. 68 Stab 8 Eo 1 Lym. 18 Mono 5
2. 6.	42	3,8	0,55	7900	—	—	—	—	—
5. 6.	43	3,7	0,58	—	22000	—	—	—	—
8. 6.	44	3,7	0,59	5400	17000	—	—	—	—
11. 6.	42	3,7	0,59	6100	—	—	—	—	—
16. 6.	46	3,3	0,70	7200	—	10'	4 ½'	+	—
18. 6.	46	3,7	0,62	6600	12000	—	—	—	—
22. 6.	45	—	—	—	—	—	—	—	Seg. 70 Stab 6 Eo 4
24. 6.	45	3,6	0,63	6200	18000	9'	3 ½'	+	Lym. 18 Mono 2

Nach etwa 4 Monaten, am 12. 10. 36, kam Fr. Sch. erneut in Klinikbehandlung zur Nachuntersuchung und evtl. Nachbehandlung.

Zwischenanamnese und Befund: Das Krankheitsbild hat sich in der Zwischenzeit noch weiter gebessert, Patientin sah bei der Einweisung frisch und gesund aus. Haut und sichtbare Schleimhäute waren den Verhältnissen entsprechend gut durchblutet, obwohl schon seit etwa 6 Wochen eine allerdings ganz geringfügige Uterusblutung bestand, die durch Tropfenbehandlung nicht zum Stillstand kam. Nach der Entlassung am 24. Juni 36 hatte sich Patientin sofort recht wohl gefühlt: sie konnte leichtere Hausarbeiten, wie Kochen und Stricken, mühelos verrichten. Allerdings ermüdete sie dabei sehr rasch, sodaß sie nachmittags regelmäßig einige Stunden liegen mußte. Gelegentlich kam es auch, besonders gegen Abend, zu starken stechenden Kopfschmerzen, die so stark waren, daß sie glaubte erbrechen zu müssen und nichts arbeiten konnte. Ohrensausen als anämisches Zeichen war nie vorhanden, wohl wurde es der Patientin bei der Arbeit aber gelegentlich schwarz vor den Augen, sodaß sie sich kurze Zeit hinsetzen mußte. Diese Anfälle gingen rasch vorüber. Auch kam es in der Anfangszeit beim Schlafengehen zu starkem Schwindelgefühl; Patientin hatte das Gefühl, als ob sich alles drehe. In letzter Zeit hat sich dies gebessert. Blutungen irgendwelcher Art bestanden bis vor 6 Wochen nicht, seitdem besteht eine ganz leichte Uterusblutung. Es handelt sich dabei mehr um blutig aussehenden Fluor. Das Gesamtbefinden der Patientin wurde dadurch nicht beeinflußt. Trotzdem bestand die Blutungsneigung weiter, was daraus hervorgeht, daß bei jedem geringfügigen Anstoßen immer noch flächenhafte Hautunterlaufungen zustande kamen. Bei der Einlieferung waren beide Ober- und Unterschenkel, ebenso die Glutäen mit blauen Flecken verschiedenster Größe übersät. Auch traten bei intramusculären Injektionen nach einiger Zeit Blutextravasate auf, die auch mäßige Schmerzen verursachten. Durch geringsten Fingerdruck waren Hauthämatome erzeugbar. — Die leichte Atemnot und das Herzklopfen, die bei der Entlassung recht lästig

waren, waren weitgehend behoben. Nur manchmal noch kam es zu Druckgefühl in der Magengegend. Die eiternde Fistel auf dem Rücken hatte sich vollständig geschlossen; vor etwa 8 Wochen aber kam es wieder zum Durchbruch eines Abscesses am rechten Oberschenkel, der bis heute noch fistelt. Das Durstgefühl ist in letzter Zeit geringer. Nach längerem Gehen kam es manchmal zu leichten Knöchelödemen, die aber rasch wieder verschwanden. Appetit ist sehr gut.

Blutbefund:

12. 10. 36.	Erythr.	3,8 Mill.
	Hb	55 %

Die Erythrocytenzahl hatte sich also in der Zwischenzeit ohne weitere Behandlung nur ganz gering vermehrt. Der Hb-Wert dagegen war ganz beträchtlich von 45 auf 55 % Hb nach Sahli angestiegen.

13. 10. 36.	Erythr.	3,9 Mill.
	Thromboc.	55 000.

Auch die Zahl der Thrombocyten hatte sich in der Zwischenzeit etwas vermehrt. Diese Besserung ist vielleicht auf die Tatsache zurückzuführen, daß sich in den vergangenen vier Monaten bei Fehlen schwererer Blutungen die Knochenmarksfunktion etwas erholt hat. Evtl. beruht sie auch auf der Reizwirkung der wiederholten Bluttransfusionen, deren Effekt gewöhnlich erst nach einiger Zeit eintritt.

17. 10. 36.

Hb 55 % Erythr. 3,9 Mill.
Lymphoc. 8200
Thromboc. 47 000
R.L. pos.
Blutungszeit 15'
Blutger. Zeit 6½'

Diff. Blutb.:

Eosin. L.	1
Stabkern.	6
Segmentk.	70
Kl. Lymph.	16
Monoc.	7

Bei Einstich zur Blutentnahme begann die Blutung aus der Fingerbeere wie schon früher zunächst sehr langsam, um dann auf einen geringen Druck hin sich so zu verstärken,

daß sie durch einen aufgedrückten Wattebausch gestillt werden mußte.

Bei einer nicht wesentlich verlängerten Gerinnungszeit war die Blutungszeit wieder um ein vielfaches verlängert. Hier war also keine Besserung zu verzeichnen.

Der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch war trotz der erhöhten Thrombocytenzahl über 40 000 nach zwei Minuten Stauungsdauer stark positiv. Besonders stark trat das petechiale Exanthem in der Ellenbeuge auf, war aber auch noch an der Handwurzel gut ausgeprägt.

Was die Uterusblutung anbetrifft. so besteht die Möglichkeit, daß die seinerzeit vorgenommene temporäre Kastration jetzt schon in ihrer Wirkung aufgehört hat. Da die Blutung aber z. Zt. noch sehr gering ist und es sich bei Frau Sch. um eine Frau im geschlechtsreifen Alter handelt, wurde jetzt noch von einer zweiten Ra-Bestrahlung abgesehen und erst bei Verstärkung der Blutung eine solche und zwar mit stärkerer Dosis in Aussicht genommen. Die jetzige Behandlung bestand in intensiver Leberpräparatbehandlung (Perämyl i.m.), Vitaminbehandlung (Cebion p.o.) und gleichzeitigen Ferrostabilmedikationen zur Hebung des allgemeinen Blutbefundes. Die Temperatur der Patientin war bei Bestehen einer leichten Halsentzündung, abgesehen von den ersten Tagen, etwas erhöht. Am 19. 10. 36 erhielt Patientin vor ihrer Entlassung nochmals eine Bluttransfusion von 330 ccm und wurde am 28. 10. mit gutem subjekt. Allgemeinbefinden entlassen.

Gynäkol. Entlassungsbefund:

Vulva oB. Vagina: Kleinste Petechien in der Schleimhaut.

Portio: Überall kleinste Petechien; geringe Blutung aus dem Cervikalkanal.

Uterus: Normal groß, anteflektiert, mobil.

Adnexe frei.

Zusammenfassung:

Daß es sich im vorliegenden Falle um eine primäre, essentielle Thrombopenie gehandelt hat, beweisen sowohl die klinischen Beobachtungen, als auch der ganze Krankheitsverlauf. Alle Zeichen der Erkrankung waren nachzuweisen. Vor allem bestand eine äußerst starke Verminderung der Thrombocytenzahl im Blut. Das rote Blutbild entsprach mit Hypochromasie und ausgeprägter Poikylo- und Anisocytose der schweren aplastischen Anämie. Die Blutungszeit war bei normal gebliebener Gerinnungszeit immer auf ein vielfaches verlängert. Der Rumpel-Leede'sche Stauungsversuch war mit einer Ausnahme stets positiv. Dazu kommen noch die anamnestischen Angaben der Patientin von abnorm starken und langanhaltenden Verletzungsblutungen in der Kindheit und das Auftreten multipler blauer Flecke am ganzen Körper ohne äußere Ursache, für deren Entstehung auch keine andere Erklärung zu finden ist.

Diese Erscheinungen in der Kindheit hatten sich mit Einsetzen der Geschlechtsfunktion vollständig verloren. Es traten keine Hautsuffusionen mehr auf, ebenso waren Blutungen, z. B. die Menses normal stark. Diese Tatsache spricht dafür, daß es sich um einen mit beschwerdefreien Perioden verlaufenden Fall gehandelt hat und es besteht die Möglichkeit, daß die Patientin jetzt für einige Jahre körperlich gesund und leistungsfähig bleibt, um dann aus irgend einer Ursache heraus von neuem an einem Recidiv der ess. Thrombopenie zu erkranken.

Was nun die in unserem Falle eingeschlagene Therapie betrifft, so ist festzustellen, daß durch die komb. Behandlung von Bluttransfusionen, Leberpräparat-, Eisenarsen- und Vitamintherapie bei gleichzeitiger Aufhebung des Blutungsherdes durch Ra-Applikation und Sango-Stop-Behandlung die Patientin den lebensbedrohlichen Zustand überwunden hat und sich z. Zt. relativ wohl befindet. In allen Fällen von ess. Thrombopenie, bei denen die Milzextirpation aus irgendwelchen Gründen nicht zur Anwendung kommen kann, ist daher eine ähnliche Therapie zu empfehlen.

Zum Schluß sei mir noch gestattet. Herrn Oberarzt Dozent Dr. J a k o b i für die Anregung zu dieser Arbeit und für die freundl. Überlassung des Themas meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bauer und Wehefritz: Gibt es eine Hämophilie beim Weibe? Arch. klin. Gyn. 121, 462 (1924).

Bensaude und Rivet: Les formes chroniques du purpura hem. Arch. gen. de med. assoc. 1910 Vol. 55. Citiert bei Frank.

Broich: Über unstillbares Nasenbluten in der Schwangerschaft. Monatsschr. Geb. 71, 25 (1925).

Coe: Citiert bei Frank.

Demmer: Cit. bei Morawitz, Zeitschr. f. Geb. u. Gyn. 1924, S. 278. Orig.: Fol. hämat. Archiv 26, 1921, S. 74.

Dennissowa: Zur Frage der essentiellen Thrombopenie und über den Einfluß des mensuellen Cyclus auf ihren Verlauf. Zbl. Gynäkol. 1928, 2535—2537.

Denys: Blutbefund bei einem Fall von purpura hämorrh. Zbl. für allgemeine Pathologie.

Duke: Cit. bei Frank. Orig. American Journal of the med. Ass. Jan. 1916.

Ehrenberg: Ein Fall von essentieller Thrombopenie und seine Behandlung durch Milzextirpation. Monatsschr. f. Geb. u. Gyn. Bd. 51, S. 99 (1920).

Engel: Über Milzextirpation bei der essentiellen Thrombopenie mit besonderer Berücksichtigung der akuten Fälle. Cit. bei Schäfer. Orig. Arch. kl. Chir. 129, 563 (1924).

Fonio: Über ein neues Verfahren der Blutplättchenzählung. Dsche. Zeitschr. f. Chir. Band 117.

Gaisböck: Cit. bei Frank. Orig.: Arch. klin. Medizin, Band 110.

Frank: Die essentielle Thrombopenie. Berliner klin. Wo. 1915, 18 u. 19, S. 490.

Glanzmann: Jb. Kinderheilkunde, Bd. 88, S. 1 und 113, 1928.

Goecke: Thrombopenie als Ursache juveniler Blutungen und ihre Behandl. Arch. Gyn. 151, 330—337 (1932).

Gremme: Über Ursache und Ursprung von Genitalblutungen der Frau bei der essentiellen Thrombopenie. Arch. Gyn. 149, 515—528 (1932).

Gruß: Essentielle Frank'sche Thrombopenie in der Gynäkologie. Cit.: Berichte über die ges. Geb. u. Gyn. Band 18, S. 428 (1930).

Halban: a) Milzextirpation bei Metrorrhagia thrombopenica. Arch. Gyn. Band 118, S. 229. b) Cit. in Halban-Seitz 2, 45.

Hamilton und Waugh: A study of some cases of purpura hämorrh. Cit.: Berichte Band 8, S. 466 (1925).

Hammerschlag: Essentielle Thrombopenie in der Gravidität. Med. Welt 1929, H. 13, S. 103.

Haselhorst: Milzextirpation wegen schwerer Genitalblutungen bei einem Fall von ess. Thrombop. Zbl. Gynäk. 1925, S. 319.

Hayem: Cit. bei Frank. Orig.: Lecons sur les maladies du sang. Paris 1910.

Herrmann: Letale Genitalblutung bei purp. hämorrh. Zbl. Gynäkol. 1922, 1648.

Holler: Wiener klin. Wo. 1924, Heft 9.

Hülsmeyer: Über einen Fall von juveniler Blutung bei Thrombopenie. Mschr. Geb. 99, 225 (1935).

Junghans: Zwei Fälle von Genitalblutungen bei Thrombopenie. Zbl. Gynäkol. 1934, S. 1878.

Kaznelson: Über das Verschwinden der hämorrh. Diathese bei einem Fall von ess. Thrombopenie nach Milzextirpation. Wiener klin. Wo. 1916, Heft 46.

Klemperer: Metrorrhagien infolge Thrombopenie und ihre Behandlung. Mschr. Geb. u. Gyn. Band 75, H. 1 u. 2, S. 35—41.

Klinger: Cit. nach Gragert: Zur Frage der ess. Thrombopenie. Zbl. Gyn. 1921, 1569.

Kretzschmar: Lebensbedrohliche thrombopenische Blutungen aus dem Uterus. Milzextirpation. Recidiv. Zbl. Gyn. 1931, 1791—1794.

Lehfeldt: Thrombopenie in der Schwangerschaft. Zbl. Gynäkol. Jg. 52, S. 93—98, 1928.

Litvak: Zur Frage der Uterusblutungen bei der ess. Thrombopenie. Cit. Berichte 26, 177 (1934).

Morawitz: a) Med. Klinik 1924, 4. b) Über einige Beziehungen des Blutes zu den weiblichen Genitalien. Zbl. Geb. 87, S. 278.

Ohnesorge: Ein Fall von transitorischer Thrombopenie. Zbl. Gynäkol. 1925, S. 322.

Redenz: Lebensbedrohliche Uterusblutungen bei Thrombopenie. Med. Welt 1935, S. 713—714.

Schaack: Zur Behandlung der ess. Thrombopenie mit Milzextirpation. Cit. Berichte 13, 138 (1928).

Schäfer: Zur Therapie der essentiellen Thrombopenie. Zbl. Gynäkol. 1932, 1158—1165.

Seeliger und Leschke: Cit. in Gremme.

Steiger: Wiener klinische Wo. 1913, 43.

Stephan: Münchener med. Wo. 1920, 11, S. 309.

Sternberg: Cit.: Henke-Lubarsch 1, 1, S. 53.

Zondek: Lebensbedrohliche thrombopenische Blutungen aus dem Uterus. Milzextirpation. Recidiv. Zbl. Gynäkol. 1931, 1791—1794.

Lebenslauf.

Als Sohn des Steuer- und Gemeindeeinnehmers Emil Leutz und seiner Ehefrau Katharina geb. Emrich am 23. August 1912 in Rhodt/Weinstraße geboren, besuchte ich daselbst 4 Jahre die Volksschule. Danach trat ich in die jetzige nationalsozialistische Musterschule Weierhof am Donnersberg ein, um nach deren Absolvierung an der Oberrealschule Ludwigshafen, Rhein, im Jahre 1932 meine Reifeprüfung abzulegen.

Ich entschloß mich zum medizinischen Studium und verbrachte sämtliche 11 Studiensemester in Heidelberg. Die ärztliche Vorprüfung legte ich Ende S.S. 1934 ab, nachdem ich vorher (Februar 1933) das rückständige Latinum bestanden hatte. Anfangs November 1937 bestand ich die ärztliche Hauptprüfung.